

Use of ethylene oxide-propylene oxide block polymers in the control of foam in liquid pharmaceutical preparations.**Publication number:** EP0247584 (A2)**Publication date:** 1987-12-02**Inventor(s):** SCHWABE KARL-DETLEV DR +**Applicant(s):** HOECHST AG [DE] +**Classification:****- international:** A61K47/10; A61K47/34; A61K9/00; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/34; A61K9/00; A61K9/08; (IPC1-7): A61K47/00; A61K9/10**- European:** A61K47/10; A61K9/00M5**Application number:** EP19870107677 19870526**Priority number(s):** DE19863618217 19860530**Also published as:**

EP0247584 (A3)
EP0247584 (B1)
DE3618217 (C1)
ZA8703878 (A)
PT84970 (B)
PH24473 (A)
NZ220479 (A)
NO872265 (A)
MA20988 (A1)
KR970005334 (B1)
JP62289529 (A)
IL82700 (A)
IE871429 (L)
IE60658 (B1)
HU196311 (B)
HK86895 (A)
GR3001614 (T3)
FI872381 (A)
FI88871 (B)
FI88871 (C)
ES2036544 (T3)
DK167211 (B1)
DD266026 (A5)
CS268831 (B2)
CA1322170 (C)
AU7364387 (A)
AU599658 (B2)

<< less

Cited documents:

DE925375 (C)
US3142628 (A)
US4533542 (A)
GB2067533 (A)
US2937104 (A)

Abstract of EP 0247584 (A2)

There is described the use of ethylene oxide/propylene oxide block copolymers in the control of foam in pharmaceutical preparations, in particular those for parenteral application, and furthermore liquid pharmaceutical preparations and their production.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 247 584
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: 87107677.4

⑮ Int. Cl.: **A 61 K 47/00, A 61 K 9/10**

⑯ Anmeldetag: 26.05.87

⑩ Priorität: 30.05.86 DE 3618217

⑯ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 02.12.87
Patentblatt 87/49

⑯ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE ES FR GB GR
IT LI LU NL SE

⑯ Erfinder: Schwabe, Karl-Detlev, Dr., Mailänder
Strasse 16/163, D-6000 Frankfurt am Main (DE)

⑯ Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen,
Arzneizubereitungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

⑯ Es wird die Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-
Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in Arzneizubereitun-
gen, insbesondere in solchen zur parenteralen Applikation,
beschrieben. Es werden ferner flüssige Arzneizubereitun-
gen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben.

EP 0 247 584 A2

Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen, Arzneizubereitungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Parenteral zu applizierende flüssige Arzneizubereitungen, die zur Schaumbildung neigen, sind schwierig und nur unter Zeitverlust herzustellen und abzufüllen. Auch die Vorbereitung zur Applikation verzögert sich, da das Zusammenbrechen 5 des Schaums abgewartet werden muß.

Eine Injektionslösung, die auf der Oberfläche mit Schaum bedeckt ist, kann nicht appliziert werden.

Gebräuchliche Antischaummittel für oral zu applizierende 10 flüssige Arzneizubereitungen, wie Silikonöl oder Oktanol, sind aus toxikologischen Gründen als Zusätze für parenteral anzuwendende Zubereitungen problematisch. Außerdem können diese Zusätze Trübungen in Injektionslösungen verursachen. Es wurde überraschend gefunden, daß Spuren eines Tensids 15 vom Typ Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere einen schnellen Zusammenbruch des Schaums bewirken.

Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere werden als schwach schäumende Rohstoffe in Spül- und Waschmitteln verwendet. 20 Ihre Eigenschaften als Emulgatoren, Emulsionsspaltter und als Netzmittel sind beschrieben worden. Jedoch ist ihre Verwendbarkeit als Antischaummittel nicht bekannt.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Äthylen- 25 oxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen, insbesondere in solchen zur parenteralen Applikation.

Als Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer ist Polyäthylen- 30 Polypropylenglykol 1800 (auch PPG 1800 bezeichnet) besonders bevorzugt. Die Verwendung in parenteral zu applizierenden Zubereitungen ist besonders bevorzugt. Das Anti-

schaummittel muß die Reinheitskriterien, die üblicherweise an Hilfsstoffe für Arzneimittel gestellt werden, erfüllen.

Die Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere eignen sich

5 prinzipiell zur Schaumkontrolle bei allen flüssigen, insbesondere bei wässrigen Zubereitungen von Arzneimitteln. Selbstverständlich müssen die Arzneistoffe mit dem eingesetzten Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren kompatibel sein. Geeignete Arzneistoffe sind z.B. Cephalosporinderivate wie 10 Cefpirom (HR 810) und Penicillinderivate wie Procain-Benzylpenicillin.

Die Erfindung betrifft ferner Arzneizubereitungen enthaltend Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere zur Schaum-

15 kontrolle sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die flüssige Zubereitung enthält etwa 0,1 bis 0,00001 Gew.-% Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer wie z.B. PPG 1800, vorzugsweise 0,01-0,0001 Gew.-% PPG 1800.

20

Das Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere auf den festen Wirkstoff aufbringt oder ihn mit dem Polymer imprägniert oder das Polymer dem Lösungsmittel zusetzt.

Beispiel 1

Eine Zubereitung für Injektionszwecke enthaltend 1,23 g

30 HR 810-sulfat und 0,22 g Na_2CO_3 (wasserfrei) zeigte nach Lösung in 10 ml Wasser einen Schaum, der ca 5 Minuten stabil war.

Wird zum Lösen statt Wasser eine 0,0005 %ige wässrige Lö-

35 sung von Polyäthylen-Polypropylenglykol 1800 verwendet, so bricht der Schaum praktisch sofort nach der Auflösung zusammen.

Die gleiche Wirkung kann erzielt werden, wenn etwa äquivalente Mengen an PPG 1800 auf einzelne oder alle Festsubstanzkomponenten aufgebracht wird, z.B. durch Fällung in Gegenwart von PPG 1800, durch Zusatz von PPG 1800 zur

- 5 Nachwaschlösung der gefällten Festsubstanzen, durch Aufsprühen von PPG 1800-Lösung auf die Festsubstanzen mit anschließender Trocknung. Außerdem lässt sich der Antischaumeffekt von PPG 1800 durch Imprägnierung der Primärpackmittel (z.B. Injektionsflaschen und/oder Injektionsflaschenstopfen) mit PPG 1800 erzielen.
- 10

Beispiel 2

Eine Procain-Benzylpenicillin Suspension 300000IE/ml lässt sich wegen zu starken Schämens schlecht abfüllen. Die durch Schaum volumenmäßig ausgedehnte Suspension passt nicht mehr in die für die Primärverpackung vorgesehenen Injektionsflaschen. Bereits ein 0,001 %iger Zusatz von PPG 1800 wirkt der Schaumbildung entgegen, wie die nachfolgende Tabelle zeigt:

Tabelle

	Suspension	Dichte [g/ml]	
25		2 Minuten nach dem Aufschütteln	60 Minuten nach dem Aufschütteln
	PPG 1800 frei	1.012	1.00
30	Zusatz von 0,001% PPG 1800	1.041	1.055
	Zusatz von 0,01% PPG 1800	1.053	1.058

Patentansprüche

1. Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen.
- 5 2. Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen, parenteral zu appli- zierenden Arzneizubereitungen.
- 10 3. Verwendung von Polyethylen-Polypropylenglykol 1800 zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen.
- 15 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in Arznei- zubereitungen enthaltend ein Cephalosporinderivat, ins- besonders Cefpirom, oder ein Penicillinderivat, insbe- sonders Procain-Benzylpenicillin.
- 20 5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in einer Konzentration von 0,1 bis 0,00001, insbesonders von 0,01 bis 0,0001 Gew.%.
- 25 6. Flüssige Arzneizubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere zur Schaumkontrolle enthalten.
- 30 7. Verfahren zur Herstellung von flüssigen Arzneimittel- zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer auf den festen Wirkstoff aufbringt oder ihn damit imprägniert und an- schließend in einem geeigneten Lösungsmittel löst oder daß man den Wirkstoff in einem Lösungsmittel in Gegen- wart eines Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren löst.

Patentansprüche Spanien, Österreich und Griechenland:

1. Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen.
- 5 2. Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen, parenteral zu applizierenden Arzneizubereitungen.
- 10 3. Verwendung von Polyethylen-Polypropylenglykol 1800 zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneibereitungen.
- 15 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in Arzneizubereitungen enthaltend ein Cephalosporinderivat, insbesonders Cefpirom, oder ein Penicillinderivat, insbesonders Procain-Benzylpenicillin.
- 20 5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in einer Konzentration von 0,1 bis 0,00001, insbesonders von 0,01 bis 0,0001 Gew.%.
- 25 6. Verfahren zur Herstellung von flüssigen Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer auf den festen Wirkstoff aufbringt oder ihn damit imprägniert und anschließend in einem geeigneten Lösungsmittel löst oder daß man den Wirkstoff in einem Lösungsmittel in Gegenwart eines Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren löst.